

HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



JORNADAS GLOMERULOPATÍAS

CONTROVERSIAS EN NEFROPATIA IgA

Dra Jimena Cabrera Bentancor
Hosp. Evangélico
Hosp. Militar
Asistente PPTG

14 y 15 de Setiembre 2015

- La Nef IgA es la glomerulopatía primaria mas frecuente en Uruguay.
- La Incidencia se duplicó en los últimos años (12,6 casos pmp /año).
- Tasa de biopsias constante (5 x cada 100000 hab /año).
- Aumento en el número de biopsias por AUA.

“Las diferencias en la frecuencia de las glomerulopatías no siempre son diferencias de incidencia”. Prof Mazucchi.

- La definición histológica para el diagnóstico limita el conocimiento de la enfermedad

Pacientes no biopsiados : AUM HTA fase acelerada IRE.

- La población analizada en los estudios es la Nef IgA biopsiada la que puede o no ser representativa de todas las Nef IgA

Hemos avanzado en el conocimiento de la enfermedad

Perspectiva del seguimiento prolongado

El conocimiento junto con las respuestas trae nuevas preguntas



Todas las evoluciones son posibles.

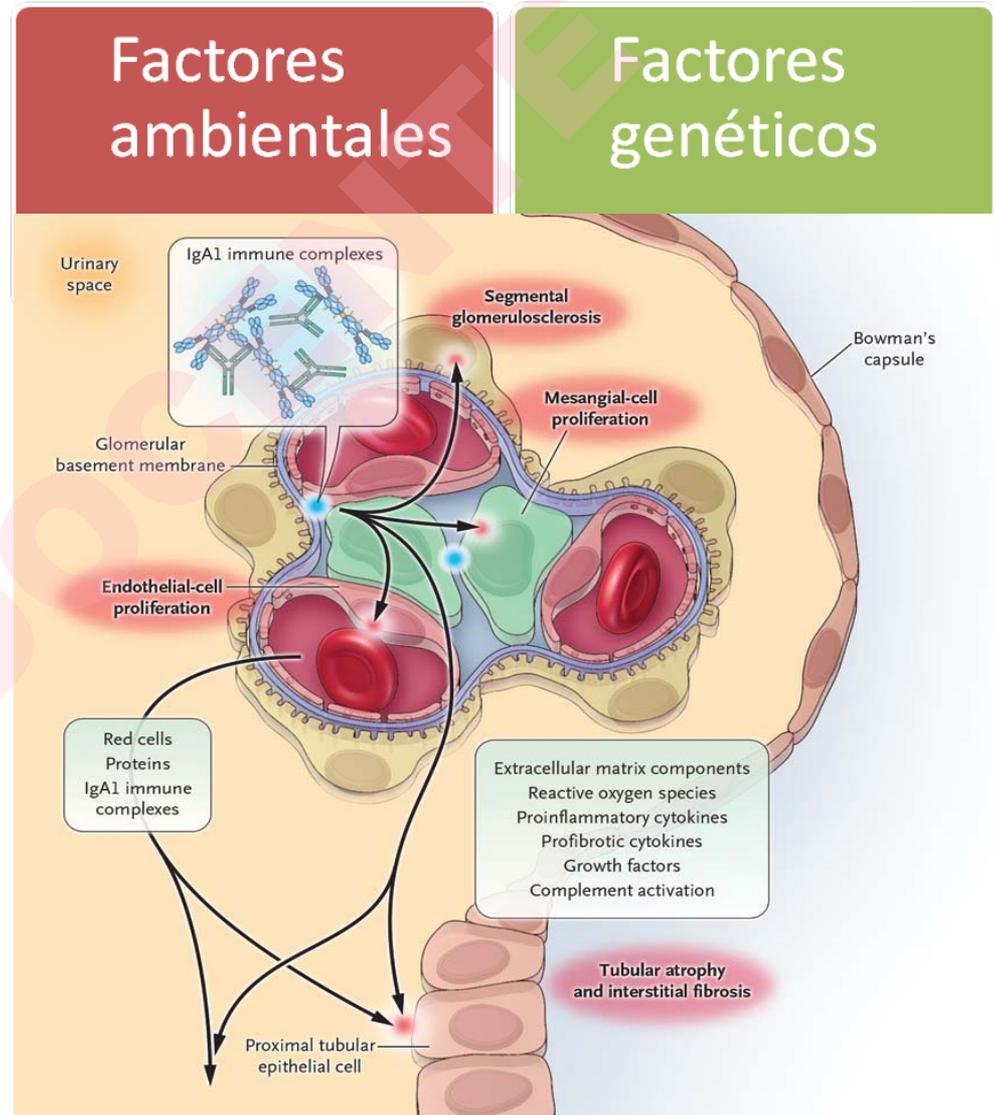
- No es una enfermedad benigna
- Hasta el 40 % de los pacientes ingresaran a diálisis
- La mayoría son formas lentamente progresiva
- La Remisión espontánea es posible



Necesidad de identificar grupos pronósticos y terapéuticos

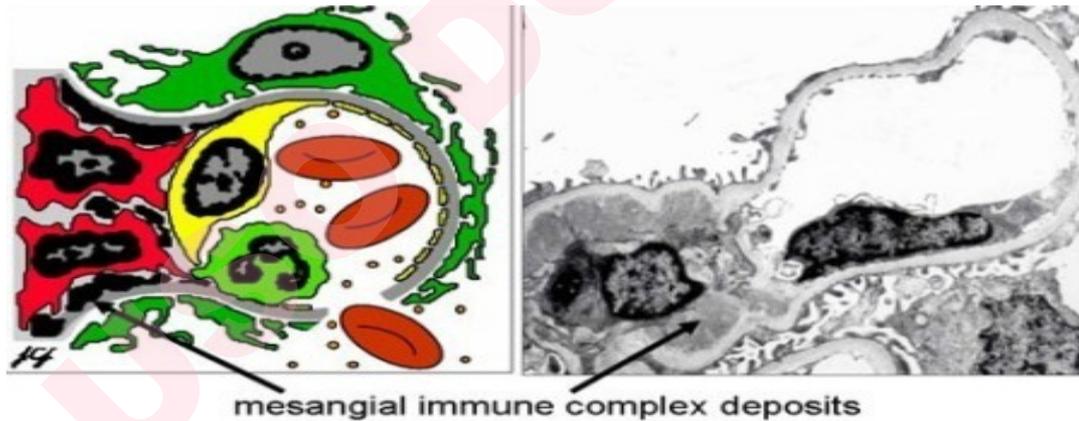
Patogenia compleja

- Probablemente enfermedad sistémica: recidiva en trasplante
- Factores genéticos inmunológicos y ambientales.
- IgA mal glicosilada se deposita en el mesangio y en un individuo genéticamente predispuesto desarrollara enfermedad.



IgA Nephropathy. R. Wyatt, B Julian, NEJM 368;25 ,
june 2013

Es probable que no todo lo que tiene IgA en el mesangio sea una Nef IgA



Inmunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death.

Pasternack A, Varis J, et al.

- 756 necropsias muerte violenta
- 12% depósito Ig y/o complemento
- 7% depósito difuso IgA mesangial

J Clin Pathol 1993; 46: 607-610

Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan.

Suzuki et al.

- 510 donantes de riñón.
- 16% depósito de IgA mesangial

Kidney International 63 (2003) 2286 – 2294.

El depósito de IgA puede ser una hallazgo incidental con significado patogénico incierto

Factores genéticos

Formas familiares

Diferencia en la prevalencia mundial
Rara en Afroamericanos*

Factores ambientales

Desencadenantes exógenos (infecciones)

Hipótesis de la higiene

*Seedat YK, Nathoo BC, Parag KB, et al. IgA nephropathy in blacks and Indians of Natal. *Nephron* 1988;50:137-141

Swanepoel CR, Madaus S, Cassidy MJ, et al. IgA nephropathy-Groote Schuur Hospital experience. *Nephron* 1989;53:61-4

Diouf B, Diao M, Niang A, et al. First case of primary IgA glomerulonephritis (Berger's disease) in Senegal. *Dakar Med* 1999;44:140-142

R Nair and PD Walker. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA?. *Kidney International* (2006) 69, 1455-1458.

Dada la importancia de los factores genéticos y ambientales

Es la Nef IgA la misma enfermedad en todo el mundo??



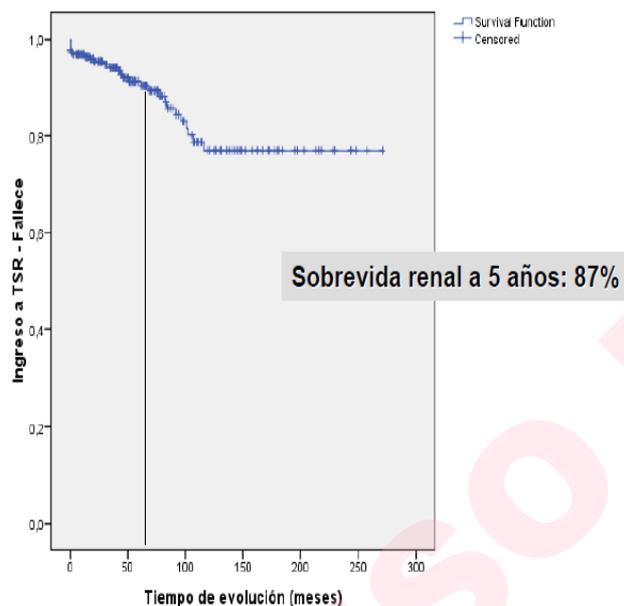
“Análisis retrospectivo de la Nefropatía IgA en Uruguay”.

Gadola L y col en nombre del PPTG

Forma clínica	%
AUA	47
Macrohematuria	17
Sd nefritico	12
Sd nefrótico	10
GNRP	8
HTA	2
IRC	5

Histologia	Global (n: 215) N	%
Obsolescencia glom > 10%	87	40
Proliferación endocapilar	54	25
Semilunas	104	48
Ninguna	111	
Menos 10%	36	
SL 10-30%	48	
Mas del 30%	20	
FIAT	189	88
leve	121	
mod - severo	68	

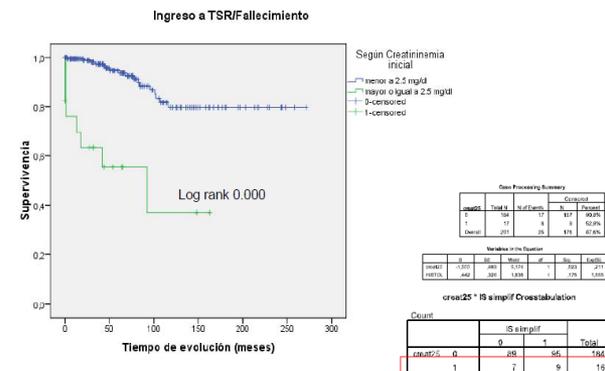
Factores de riesgo para IRE / muerte



Análisis univariado

	p
Proteinuria inicial mayor a 1 g/d	0.023
HTA	0.004
FG inicial menor de 60 ml/min	< 0.001
Creatinemia inicial mayor a 2.5 mg/dl	< 0.001
Semilunas	0.025
Proliferación Endocapilar	0.007
Daño Tubulo-intersticial	< 0.001

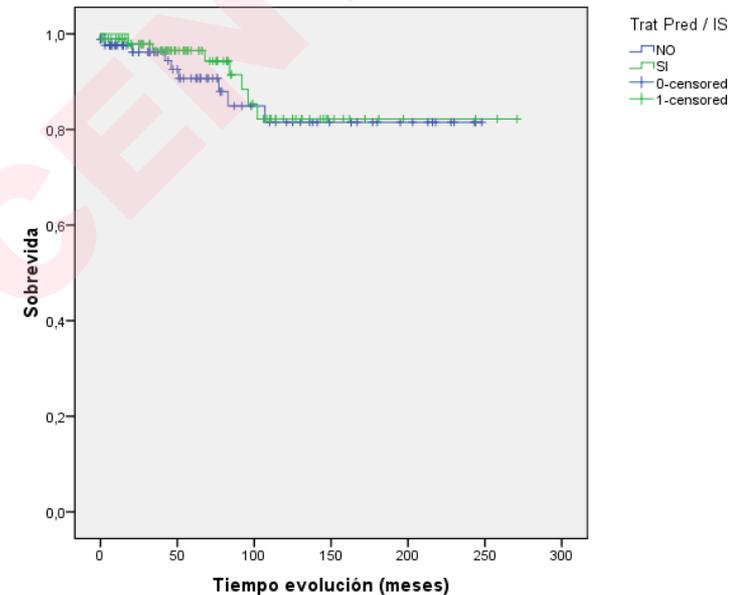
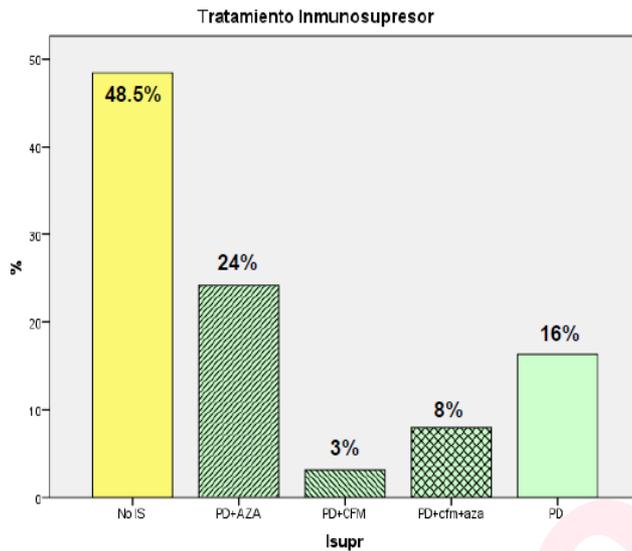
Análisis multivariado



“Análisis retrospectivo de la Nefropatía IgA en Uruguay”. Gadola L y col en nombre del PPTG, Congreso Uruguayo de Nefrología 2012.

Frecuentemente tenemos discordancia clínico histológica

Tratamos mas pacientes con IS



No hay diferencias en la SV renal entre tratados y no tratados con IS

Los que recibieron IS fueron las IgA mas agresivas

La evolución similar en ambos grupos tratados y no tratados es un éxito terapéutico?

Estamos sobre tratando?

IGA NEPHROPATHY WITH CRESCENTS AND NORMAL RENAL FUNCTION IN URUGUAY

J Cabrera Bentancor, M Garau , G Otatti, N Acosta , A Panuncio , MH Aunchaina, H Caorsi , F Gonzalez , O Noboa,

L Gadola on behalf of PPTG Montevideo Uruguay

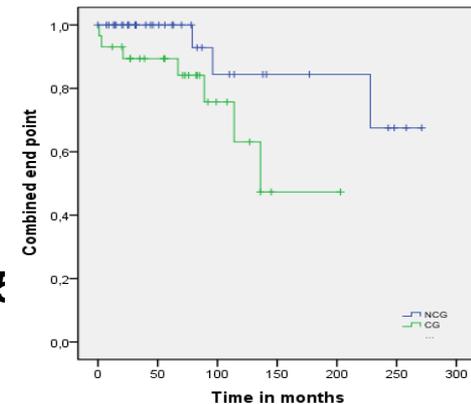


- 122 pts eGFR ≥ 90 ml/min 80/122 histologia completa
- 45 SL
- SV muerte , IRE o eGFR < 60 mil/min (combined end point).
- Grupo con SL (GSL) mas PE y recibió mas tto IS

Resultados:

- GSL 3 (8,6%) RRT, 5 (14%) eGFR < 60 mil/min y 1 muerte
- No SL1 (2%) RRT, 2 (4%) eGFR < 60 mil/min

SV renal fue significativamente menor ($p=0.046$, HR= 0.5)



Long-Term Outcomes of IgA Nephropathy Presenting with Minimal or No Proteinuria

Eduardo Gutiérrez,* Isabel Zamora,[†] José Antonio Ballarín,[‡] Yolanda Arce,[‡] Sara Jiménez,[§] Carlos Quereda,[§] Teresa Olea,^{||} Jorge Martínez-Ara,^{||} Alfons Segarra,^{||} Carmen Bernis,^{**} Asunción García,^{**} Marian Goicoechea,^{††} Soledad García de Vinuesa,^{††} Jorge Rojas-Rivera,* and Manuel Praga* for the Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN)

J Am Soc Nephrol 23: 1753–1760, 2012

N: 104

MicroHU y/o Pu $\leq 0,5$ g/d

FG normal

No tto IS

53 (37%) remisión

12 bloqueo del eje

Menor Pu y S (MEST)

“Nef IgA con alteraciones urinarias mínimas en Uruguay una enfermedad benigna que puede progresar”.

JCabrera J, Acosta N, Coria V, Auntchaina M, Panuncio A, Melessi S, Garau M, Otatti G, Rios P, Gelabert B, Campeas G, Verdaguer C, Schwedt E, Chá M, Dibello N, Santiago J, García F, Petraglia A, Varela F, García M, Cuña P, Arregui R, Szpinak B, Brovia S, Antúnez M, Desiderio G, Vilardo L, Mizraji, Maino A, Ballardini S, Operti A, Borggini P, González C, González F, Noboa O, Gadola L, en nombre de los nefrólogos que reportan al PPTG. abrerá on behalf of PPTG

N: 30

MicroHU y/o Pu $\leq 1,0$ g/d

FG normal **sin HTA**

20 (67%) sin Pu ni ↓ FG 9 sin Hu

18 no habían recibido IS

75% habían recibido bloq eje RAA

Long-Term Outcomes of IgA Nephropathy Presenting with Minimal or No Proteinuria

Eduardo Gutiérrez,* Isabel Zamora,[†] José Antonio Ballarín,[‡] Yolanda Arce,[‡] Sara Jiménez,[§] Carlos Quereda,[§] Teresa Olea,^{||} Jorge Martínez-Ara,^{||} Alfons Segarra,[¶] Carmen Bernis,** Asunción García,** Marian Goicoechea,^{††} Soledad García de Vinuesa,^{††} Jorge Rojas-Rivera,* and Manuel Praga* for the Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN)

Histología

67% M0 leve

8,5% PE

S1 15%

Ninguno SL

4 (3,8%) FG menor a 60

Seguimiento 108 m

“Nef IgA con alteraciones urinarias mínimas en Uruguay una enfermedad benigna que puede progresar”.

JCabrera J, Acosta N, Coria V, Auntchaina M, Panuncio A, Melessi S, Garau M, Otatti G, Rios P, Gelabert B, Campeas G, Verdager C, Schwedt E, Chá M, Dibello N, Santiago J, García F, Petraglia A, Varela F, García M, Cuña P, Arregui R, Szpinak B, Brovia S, Antúnez M, Desiderio G, Vilardo L, Mizraji, Maino A, Ballardini S, Operti A, Borggini P, González C.

González F, Noboa O, Gadola L, en nombre de los nefrólogos que reportan al PPTG. abrera on behalf of PPTG

Histología

20% PE

10 (32 %) tenían semilunas

2 en más del 10% de los G.

2 FIAT moderada a severa.

2 (6,6%) FG menor a 60

Seguimiento 79 m

Original Paper

Clinicopathological Features and Outcomes of IgA Nephropathy with Hematuria and/ or Minimal Proteinuria

Min Tan, Wenge Li, Guming Zou, Cong Zhang, Jing Fang

Center of Nephrology, China-Japan Friendship Hospital, Health Ministry of China, Beijing, China

456Pu < 1 gr/d No HTA FG > 60

45737% SL

64% Bloq RAA Ninguno IS

2,9% IR

Seguimiento 75 m

Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Coppo R et al VALIGA study.

- 1147 pacientes
- 55 centros
- 13 países Europa

Table 1 | Baseline characteristics of the study cohort of 1147 patients with IgA nephropathy (IgAN)

Total number	1147
Age (years)	36 ± 16
Pediatric subjects (% <18 years old)	15
Male (%)	73
Ethnicity (% Caucasian/African/Asian/other)	97.5/0.5/0.5/1.5
eGFR (ml/min per 1.73m ²)	73 ± 30
CKD stage 1 or 2*, 3, 4, 5 (%)	60, 28, 7, 2
MAP (mm Hg)	98 ± 13
SBP (mm Hg)	131 ± 23
DBP (mm Hg)	81 ± 12
Hypertensive subjects (%)	65
Proteinuria (g/day)	1.3 (0.6–2.6)
Proteinuria g/day (%) <0.5, ≥0.5 <1, ≥1 <3, ≥3	20, 20, 39, 21
Before biopsy immunosuppressive treatments	10
<i>Before biopsy nonimmunosuppressive treatments</i>	
Prior tonsillectomy (%)	4
Prior RASB (%)	39

Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Coppo R et al VALIGA study.

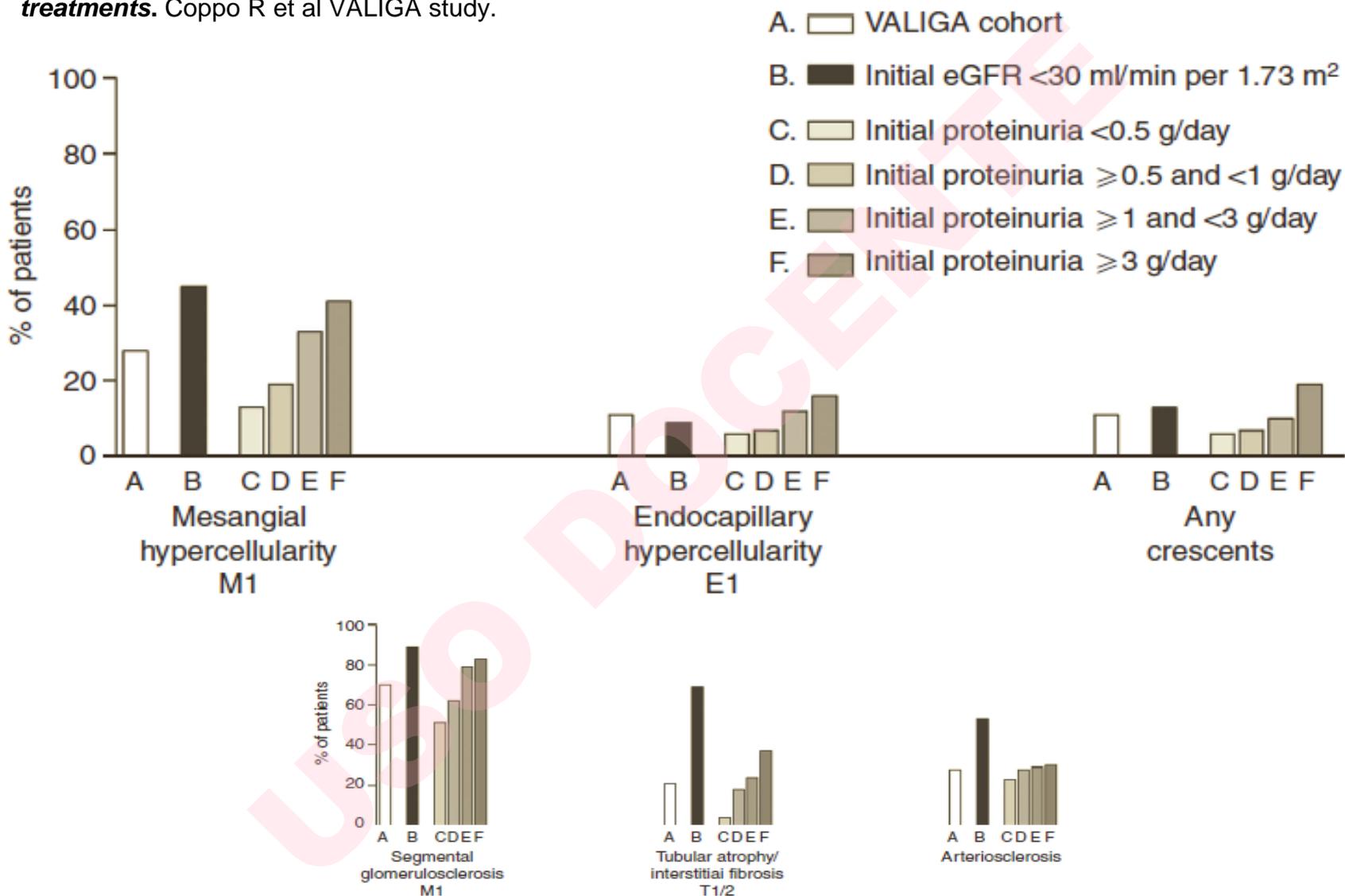


Table 2 | Follow-up data and clinical outcome of IgAN patients enrolled

Follow-up data	
Duration of follow-up: median (IQ; years)	4.7 (2.4–7.9)
Immunosuppression	
Oral corticosteroids (%)	43
Intravenous 'pulse' methylprednisolone (%)	16
Other immunosuppression (%)	16
Any immunosuppression (%)	46
Nonimmunosuppressive treatments	
RASB (%)	86
Fish oil (%)	13
Tonsillectomy (%)	5
Clinical outcome data	
Rate of decline in renal function (ml/min per 1.73 m ² /year)	-1.8 ± 7.5
50% decrease in eGFR (%)	14
ESRD (<15 ml/min per 1.73 m ²) (%)	12
50% decrease in eGFR or ESRD (%)	16

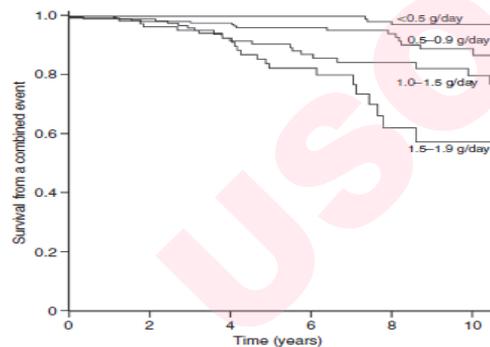


Table 4 | Net reclassification index using pathology in addition to clinical variables

Model with clinical variables only	Models with clinical and pathological variables			
	No immunosuppression		Any immunosuppression	
	Predicted slow progression	Predicted rapid progression	Predicted slow progression	Predicted rapid progression
Observed rapid progression				
Predicted slow progression	109	28	117	12
Predicted rapid progression	13	177	10	98
Observed slow progression				
Predicted slow progression	204	6	206	14
Predicted rapid progression	26	54	9	52

The addition of M, S, and T lesions to clinical variables significantly enhanced the ability to predict progression only in those who did not receive immunosuppression

El valor predictivo de las lesiones histológicas disminuye con el tratamiento

Histopathologic Features Aid in Predicting Risk for Progression of IgA Nephropathy

Michael Walsh,* Aylin Sar,† Diane Lee,* Serdar Yilmaz,‡ Hallgrimur Benediktsson,†
Braden Manns,* and Brenda Hemmelgarn*

Departments of *Medicine, †Surgery, and ‡Pathology and Laboratory Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada
Clin J Am Soc Nephrol 5: 425–430, 2010

Table 4. Risk for the primary composite end point associated with histopathologic findings in a multivariate model adjusted for age, gender, proteinuria, SBP, and baseline creatinine

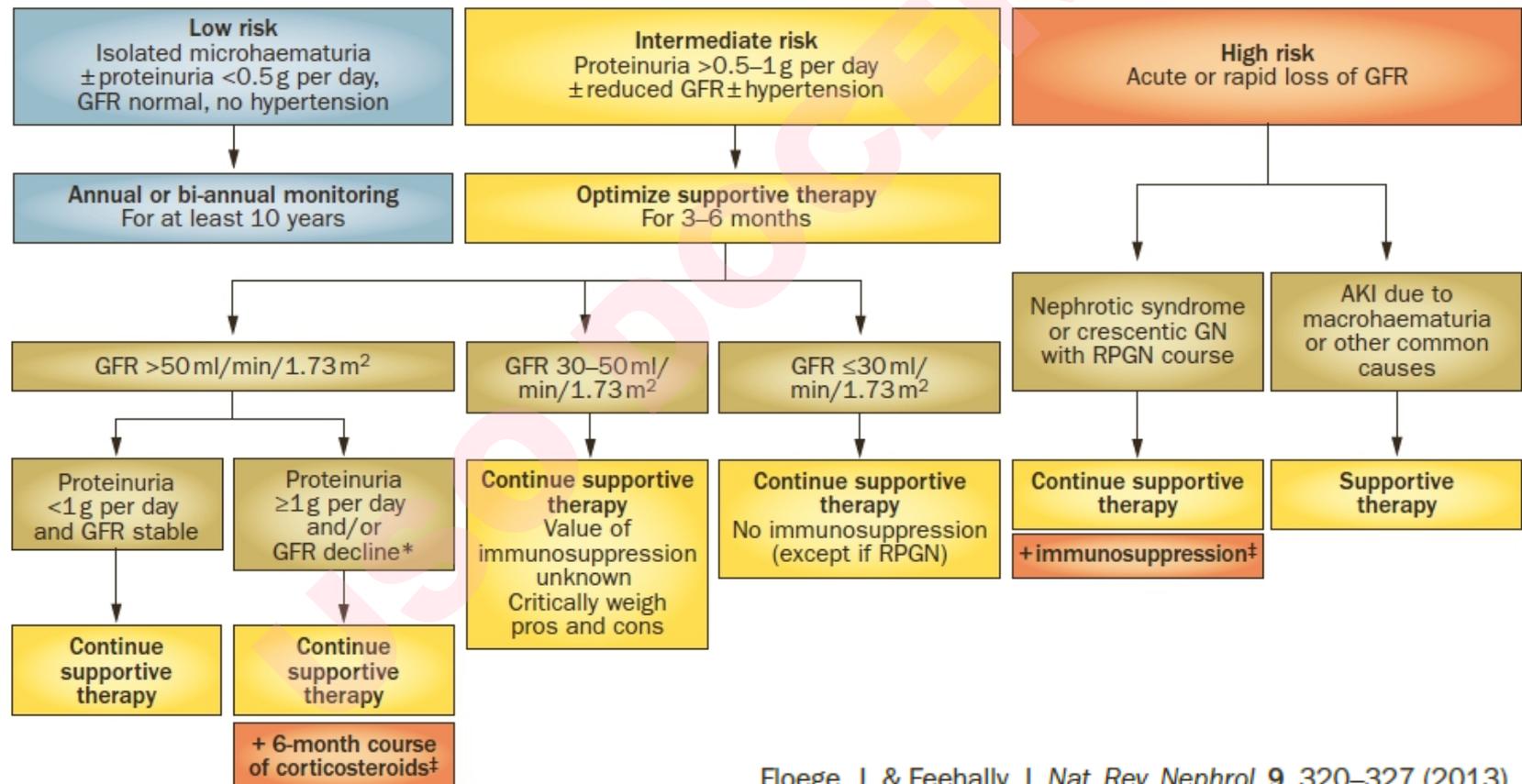
Parameter	HR (95% CI)	P
Interstitial fibrosis >25%	2.7 (1.2 to 6.0)	0.01
Glomerulosclerosis >40%	2.6 (1.2 to 5.7)	0.01
Any crescents	2.4 (1.2 to 5.1)	0.02

“Importancia de la proliferación extracapilar inferior al 30% en la Nefropatía IgA” Rios P, Gelabert B, Autchaina MH, Alba A, Panuncio A, y col. Congreso Uruguayo de Nefrología 2012.

REVIEWS

Treatment of IgA nephropathy and Henoch–Schönlein nephritis

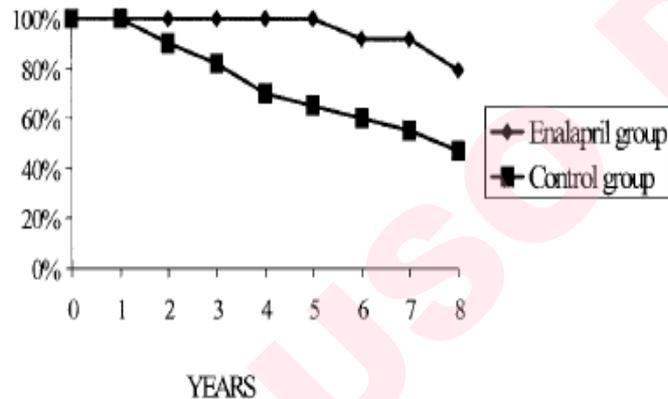
Jürgen Floege and John Feehally



- **Se recomienda tratamiento con IECA o ARAll, cuando la proteinuria es mayor de 1 g/d (1B), o si la proteinuria es 0.5 a 1 g/d (2D),**

Treatment of IgA Nephropathy with ACE Inhibitors: A Randomized and Controlled Trial

MANUEL PRAGA, EDUARDO GUTIÉRREZ, ESTER GONZÁLEZ,
ENRIQUE MORALES, and EDUARDO HERNÁNDEZ
Nephrology Department, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.



Probabilidad de aumento 50% de la Cr a 7 años: 92% vs 55%; $p < 0,05$.

Figure 3. Probability of renal survival (>50% increase of baseline serum creatinine) in enalapril-treated group and control group.

J Am Soc Nephrol 14: 1578–1583, 2003

Tratamiento corticoideo.

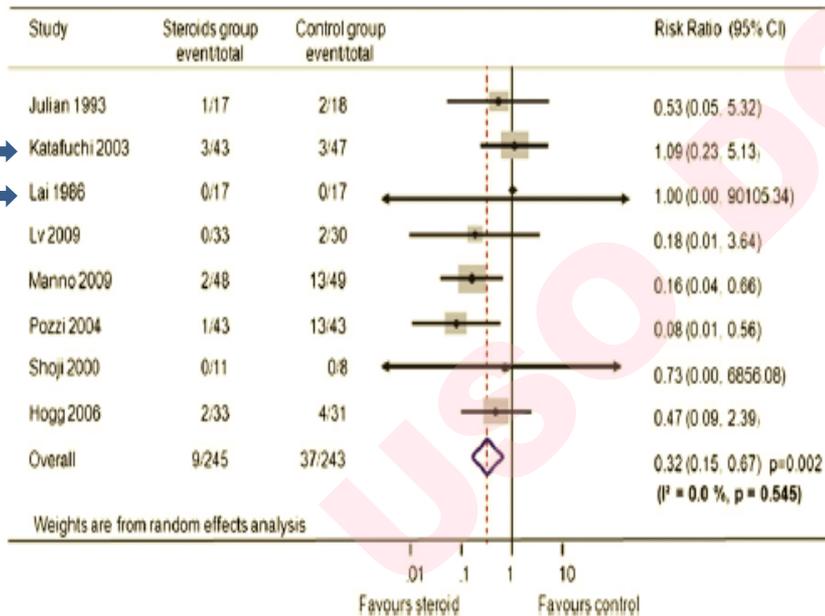
Se sugiere que los pacientes con proteinuria persistente ≥ 1 g/día, a pesar de 3 a 6 meses de tratamiento con IECA o ARAll optimizado, presión arterial controlada en rango objetivo (según 5.2), y filtrado glomerular > 50 ml/min/1.73 m², reciban corticoides por 6 meses. (2C)

CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

Corticosteroid Therapy in IgA Nephropathy

Jicheng Lv,* Damin Xu,* Vlado Perkovic,[†] Xinxin Ma,* David W. Johnson,^{‡§} Mark Woodward,^{||} Adeera Levin,^{||} Hong Zhang,* and Haiyan Wang,* for the TESTING Study Group



Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global Study (TESTING Study)

[online], <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01560052?term=testing&rank=9>

Figure 2. Effect of steroids on composite renal endpoint (ESRD or doubling of serum creatinine or halving of GFR) in patients with IgA nephropathy. Boxes and horizontal

- **Agentes inmunosupresores.**

Se sugiere NO usar agentes inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato o ciclosporina) excepto que la presentación clínica sea de GN rápidamente progresiva (2C)

REVIEWS

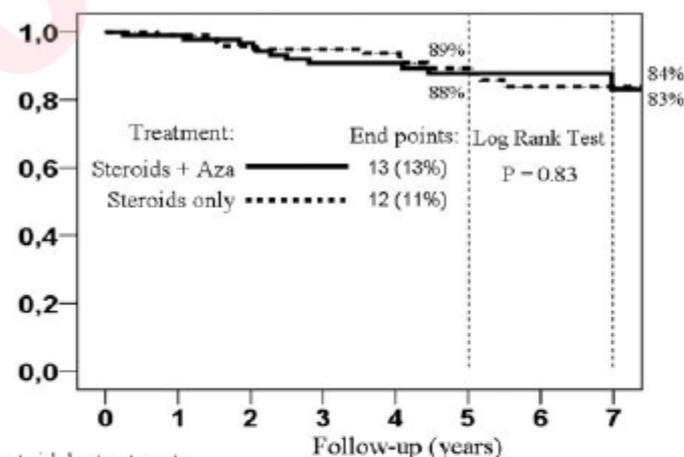
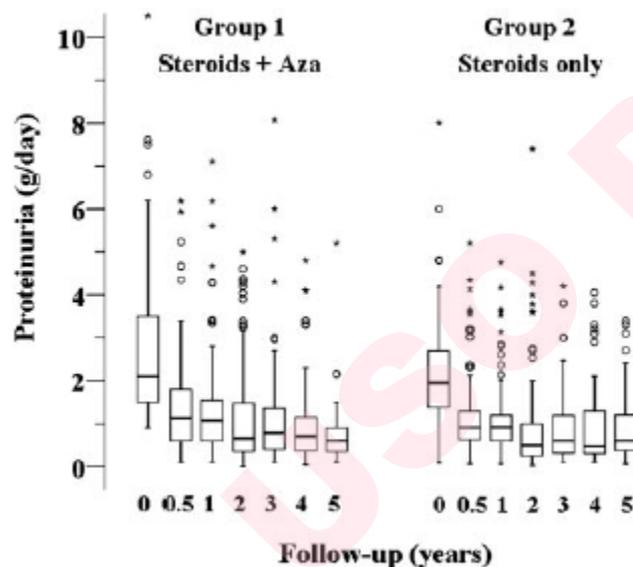
Treatment of IgA nephropathy and Henoch–Schönlein nephritis

Important points to consider making in such discussions are the established benefit from supportive therapy in patients with stage 4 CKD,⁵⁹ the fact that patients with IgAN who had a GFR below 30–50 ml/min/1.73 m² were excluded from all trials of immunosuppression therapy,²⁸ and the increased risk of adverse effects from immunosuppression in advanced CKD compared with the risk of progressive CKD. For example, in the ongoing STOP-IgAN trial, one death from pneumogenic sepsis has occurred during an intensive immunosuppression protocol⁶⁰ in an IgAN patient with stage 3 CKD (J. Floege, unpublished data).

Floege, J. & Feehally, J. *Nat. Rev. Nephrol.* **9**, 320–327 (2013);

Addition of Azathioprine to Corticosteroids Does Not Benefit Patients with IgA Nephropathy

Claudio Pozzi,^{*†} Simeone Andrulli,^{*} Antonello Pani,[‡] Patrizia Scaini,[§] Lucia Del Vecchio,^{*} Giambattista Fogazzi,^{||} Bruno Vogt,[¶] Vincenzo De Cristofaro,^{**} Landino Allegri,^{††} Lino Cirami,^{‡‡} Aldo Deni Procaccini,^{§§} and Francesco Locatelli^{*}



Patients at risk by treatment:

Steroids+Aza	101	90	84	74	65	47	35	17
Steroids	106	101	93	82	67	53	31	19

Figure 2. Renal survival is similar in the two treatment groups. Kaplan-Meier renal survival curves were estimated on the basis of the time to a 50% increase in plasma creatinine levels ($P = 0.83$, log-rank test).

MMF

Frisch, G. *et al.* Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 2139–2145 (2005).

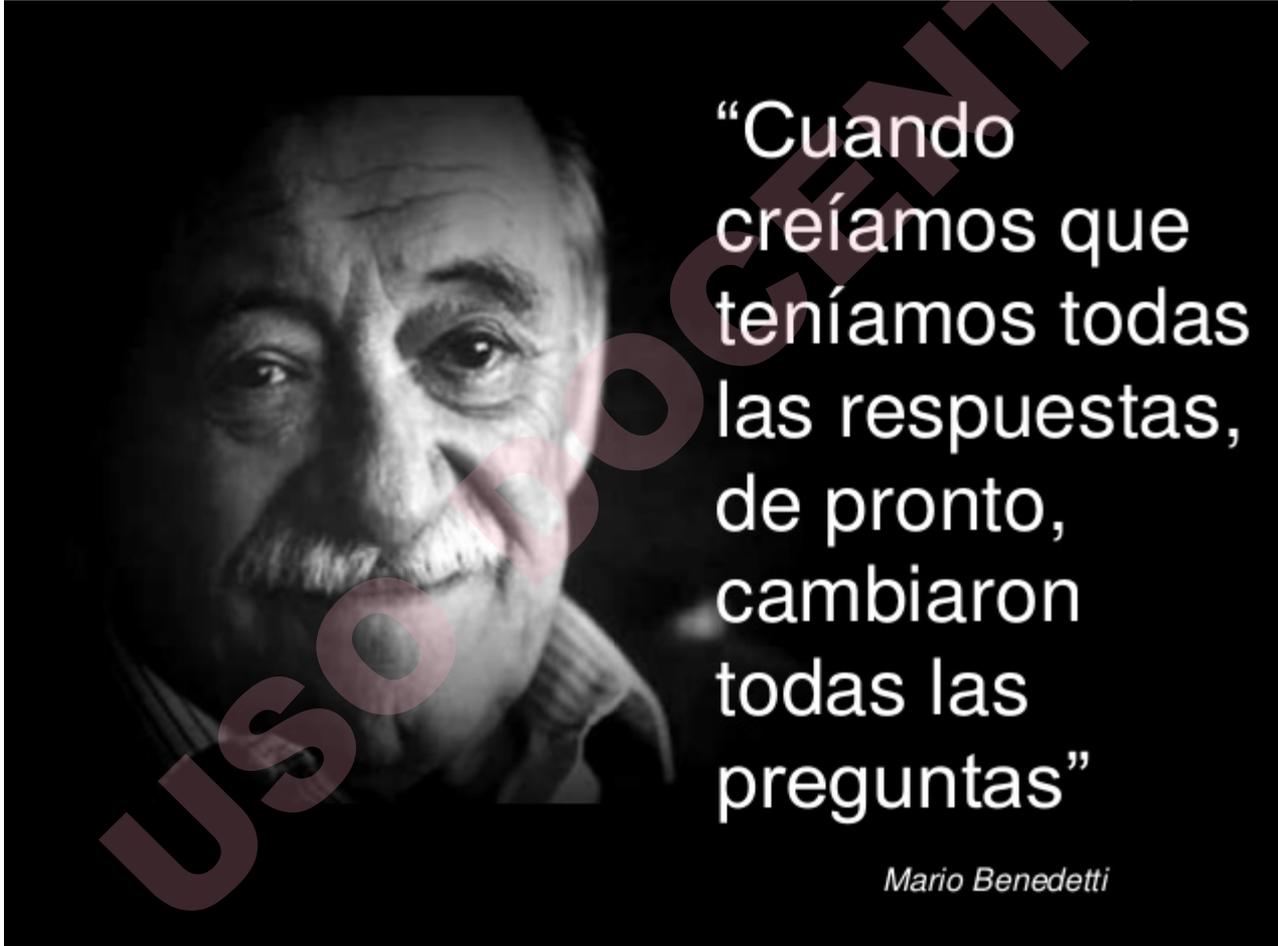
Maes, B. D. *et al.* Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int.* **65**, 1842–1849 (2004).

Tang, S. C. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int.* **77**, 543–549 (2010).

US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00657059> (2012).

Resumen:

- **Objetivo: Pu menor a 1,0 g/d (ideal menor a 0,5g/d) y PA < 120/80**
- **Bloqueantes del eje RAA todos (dosis máxima tolerada, doble bloqueo?)**
- **Si mantiene Pu a los 6 meses: CC x 6 meses.**
- **Tratamiento IS sólo para la GNRP.**
- **SL en mas del 30% de los glomérulos hacemos IS**
- **FG ≤ 30 mil/min: sólo tratamiento de soporte.**
- **Deterioro progresivo del FG: IS?**
- **NSH se trata con el mismo criterio que la IgA**



“Cuando
creíamos que
teníamos todas
las respuestas,
de pronto,
cambiaron
todas las
preguntas”

Mario Benedetti

Opinión de experto

- 1) Biopsia las alteraciones urinarias minimas?
- 2) Le parece que hay que considerar la histología a la hora de definir el tratamiento?
- 3) AUM con SL: IS?
- 4) IgA con MicroHu aislada : bloqueantes del eje?
- 5) Deterioro de función IS cuál?
- 6) En caso de FG menor a 30 mil/min nada por que la única evolución posible es la peoría? Hay mejores modos de caer?



Picos de Europa y lagos de Covadonga España Cabo Polonio Uruguay